



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

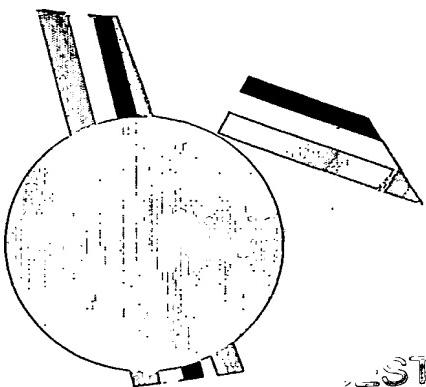
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
**INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002165.**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito.

ROMA li.....**06 DIC. 2004**



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

*Giampietro Carlotto*

LAST AVAILABLE COPY

**MODULO A (1/2)**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°

MI 2003 A 002164

MI 2003 A 002165



**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ZAMBON GROUP S.P.A.				
	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3	00691950240	
NATURA GIURIDICA (PF/PG) INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIE DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)				
	A1					
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A2	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3			
	A4					
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3			
INDIRIZZO COMPLETO	A4					
<b>B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO</b>	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)				
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1					
INDIRIZZO	B2					
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3					
<b>C. TITOLO</b>	C1	PROCESSO DI PREPARAZIONE DI GABAPENTINA				

**D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)**

COGNOME E NOME	D1					
NAZIONALITÀ	D2					
COGNOME E NOME	D1					
NAZIONALITÀ	D2					
COGNOME E NOME	D1					
NAZIONALITÀ	D2					
COGNOME E NOME	D1					
NAZIONALITÀ	D2					



SEZIONE                    CLASSE                    SOTTOCLASSE                    GRUPPO                    SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA	E1	C	E2	07	E3	C	E4		E5	
--------------------	----	---	----	----	----	---	----	--	----	--

**F. PRIORITA'**

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1				TIPO	F2		
	F3					DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1				TIPO		F2	
	F3					DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1							
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Panossian N. 44/14, Albo 282 BM							

## MODULO A (2/2)

### I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	<b>I1</b> 282BMPANOSSIANSTEFANO
DENOMINAZIONE STUDIO	<b>I2</b> ZAMBON GROUP S.P.A.
INDIRIZZO	<b>I3</b> VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	<b>I4</b> 20091 BRESCO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	<b>L1</b>

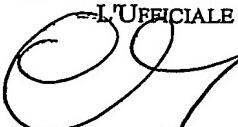
### M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		15
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE		1	
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
LETTERA D'INCARICO			
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	SI		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOOTTANTOTTO/51	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/No)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/No)	SI		
DATA DI COMPILAZIONE	NO		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	7 NOVEMBRE 2003		

Stefano Panossian  
N. iscriz. Albo 282 LM



### VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	2003A002165	COD. 15
C.C.I.A.A. DI	HILANO	
IN DATA	11 NOV. 2003	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N. 00		FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE		
Sabrina Crespi		
L'UFFICIALE ROGANTE		

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA	2003A002165	DATA DI DEPOSITO:	11 NOV. 2003
<b>A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO</b>			
ZAMBON GROUP S.p.A. – VICENZA (VI)			
<b>C. TITOLO</b>			
Processo di preparazione di gabapentina			

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA	C	07	C	

**O. RIASSUNTO**

VIENE DESCRITTO UN PROCESSO MIGLIORATO PER LA PREPARAZIONE DI GABAPENTINA E, PIÙ IN PARTICOLARE, IL MIGLIORAMENTO DELLA REAZIONE DI PREPARAZIONE DELLA MONOAMMIDE DELL'ACIDO 1,1-CICLOESANDIACETICO, INTERMEDIO UTILIZZATO NELLA PREPARAZIONE DI GABAPENTINA.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**



FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

Stefano Panossian  
N. iscriz. Albo 232 BM

- 2 -

“Processo di preparazione di gabapentina”

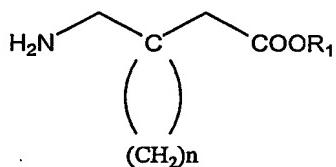
Descrizione

La presente invenzione riguarda un processo migliorato per la preparazione di gabapentina e, più in particolare, il miglioramento della reazione di preparazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, intermedio utilizzato nella preparazione di gabapentina.

La gabapentina, acido 1-(amminometil)-cicloesanacetico (The Merck Index, XII ed., pag. 733, n° 4343), è un noto farmaco ad attività antiepilettica ed anticonvulsiva descritto per la prima volta nel brevetto US 4.024.175 a nome Warner Lambert Co.

In letteratura sono riportati diversi processi per la preparazione di gabapentina, si vedano ad esempio i brevetti US 4.024.175 già citato, US 5.068.413 e US 5.091.567 entrambi a nome Gödecke AG.

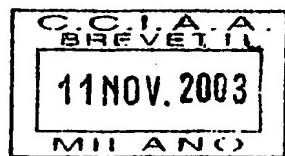
Il brevetto US 4.024.175 descrive vari processi per la preparazione di gabapentina o composti analoghi di formula



MI 2003 A 002165

in cui  $\text{R}_1$  è un atomo di idrogeno o un alchile inferiore e  $n$  è 4, 5 o 6; caratterizzati dall'utilizzo di metodi convenzionali per la preparazione di ammine primarie o aminoacidi quali, ad esempio, il riarrangiamento di Curtius di opportune azidi, il riarrangiamento di Hofmann di opportune monoammidi oppure il riarrangiamento di Lossen di opportuni acidi idrossamici.

In particolare nel suddetto brevetto a nome Warner Lambert Co., esempio 4 variante A, colonna 5, viene descritta la sintesi del derivato omologo ciclico



- 3 -

inferiore di gabapentina, acido 1-(metilammino)-1-ciclopentanacetico, attraverso la preparazione della monoammide dell'acido ciclopentandiacetico, condotta per reazione della corrispondente anidride con una soluzione acquosa di NH<sub>3</sub> al 20%, il riarrangiamento di Hofmann della monoammide ottenuta, la acidificazione e l'estrazione a cui segue una fase finale di purificazione che consiste nell'eluizione attraverso una resina a scambio ionico basica e nella ricristallizzazione da alcoli.

Nel brevetto CN 1297885 (Hangzhou Shouxin Fine Chem) [riassunto tratto da World Patent Index (online), Derwent Publications, London, Accession n° 2001-497525], viene descritta la preparazione della 1,1-cicloesil monoammide dell'acido ossalico attraverso la reazione della corrispondente anidride con ammoniaca acquosa o gassosa in presenza di un solvente organico.

Note queste tecniche sintetiche, la domanda di brevetto internazionale WO 03/002517 a nome Bromine Compounds descrive un processo per la sintesi della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico che comprende:

- a) la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico con ammoniaca acquosa.
- b) la neutralizzazione della miscela di reazione, attraverso cui la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico grezza viene precipitata e filtrata.
- c) la purificazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico grezza attraverso una cristallizzazione da solvente.

Sebbene il suddetto processo si possa considerare un tentativo di trasformazione su scala industriale del processo di laboratorio descritto nel brevetto Warner Lambert, tuttavia esso appare essere un processo poco efficiente dal punto di vista industriale.

Nel particolare, esso impiega una quantità notevole di reagenti e solventi. Ad esempio, la fase di cristallizzazione prevede un massiccio utilizzo di solventi ed inoltre la amminazione richiede una notevole quantità di soluzione ammoniacale che deve essere smaltita e ciò costituisce un aggravio dei costi e dei tempi di smaltimento.

Nel brevetto, inoltre, si descrive e rivendica la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico con una purezza superiore al 99,5% (del resto già ottenibile secondo quanto riportato nel riassunto del brevetto cinese CN 1297885, già citato) e soprattutto tale purezza del prodotto si ottiene a discapito dei tempi e dei costi di processo senza che essa sia necessaria per le trasformazioni a cui viene sottoposto il prodotto nella sintesi di gabapentina.

Si rende, di conseguenza, necessario lo studio di metodiche alternative che consentano l'attuazione della reazione in condizioni più favorevoli dal punto di vista della applicazione industriale del processo.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato delle condizioni di reazione migliorate per la sintesi della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, intermedio nella preperazione di gabapentina, a livello industriale che permettono il superamento degli inconvenienti presentati dai processi descritti dalla tecnica nota.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo di sintesi di gabapentina che comprende la preparazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, la trasposizione di Hofmann della stessa monoammide, la purificazione di un sale di gabapentina e la cristallizzazione da solvente organico,

caratterizzato dal fatto che la preparazione della monoammide dell'acido comprende:

- a) la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico per reazione con NH<sub>3</sub> acquosa ad una temperatura inferiore ai 30°C utilizzando un rapporto molare NH<sub>3</sub>/anidride inferiore a 3.
- b) la precipitazione del prodotto attraverso la acidificazione della miscela di reazione.

L'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico viene preparata secondo tecniche note, ad esempio, nel modo in cui viene descritto nel brevetto francese FR 1.248.764 a nome Centre de Lyophilisation Pharmaceutique oppure in Callahan et al., J. Org. Chem., 1988, vol. 53, 1527-1530.

Generalmente, la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride è condotta per reazione con anidride acetica in presenza di un solvente organico comunemente utilizzato nei processi industriali.

Specifici esempi di solventi organici utilizzati sono il metil ter-butil etere, toluene, tetraidrofurano e cloruro di metilene.

Preferibilmente, la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride è condotta per reazione con anidride acetica in presenza di toluene.

La amminazione avviene per reazione con NH<sub>3</sub> generalmente utilizzata in soluzione acquosa ad una concentrazione compresa tra 25 e 35% e preferibilmente con ammoniaca in soluzione acquosa ad una concentrazione attorno al 28%.

La fase di acidificazione viene condotta attraverso l'utilizzo di comuni acidi organici od inorganici quali, ad esempio, acido cloridrico, bromidrico, iodidrico,



- 6 -

nitrico, solforico, fosforico, carbonico, acetico, tartarico, citrico, benzoico, maleico, fumarico, succinico, glutarico, metansolfonico, benzensolfonico, paratoluensolfonico, tricloroacetico e trifluoroacetico.

Gli acidi organici od inorganici sono generalmente utilizzati in soluzione acquosa ma per alcuni di essi è possibile l'uso della fase gassosa.

La fase di acidificazione si effettua preferibilmente con acido cloridrico concentrato o gassoso ed ancor più preferibilmente con acido cloridrico acquoso ad una concentrazione attorno al 31%.

Il rapporto molare tra ammoniaca e anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è generalmente compreso tra 2,2 e 2,9 e preferibilmente tra 2,5 e 2,7 al fine di ottimizzare la resa e di limitare i reflui.

Il mantenere la temperatura al di sotto dei 30°C durante la reazione di amminazione permette di ridurre al minimo la formazione di impurezze.

Da un punto di vista pratico si procede all'aggiunta dell'anidride in un reattore, contenente la soluzione ammoniacale, termostatato ad una temperatura inferiore ai 30°C e preferibilmente ad una temperatura compresa tra i 10 ed i 25°C.

La fase di acidificazione con la quale si precipita la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico costituisce un aspetto critico nonchè un ulteriore oggetto della presente invenzione. In questa metodica di precipitazione si acidifica ad una temperatura compresa tra i 40 ed i 45°C fino ad ottenere un pH 6,3-6,5, (si lascia ingrossare il cristallo) e poi si continua ad acidificare alla medesima temperatura fino all'ottenimento di un pH 3,8-4,2 ottimale alla precipitazione, ed infine si filtra il precipitato mantenendo la temperatura all'incirca a 40-45°C.

Costituisce pertanto un secondo oggetto della presente invenzione la metodica di

precipitazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico che comprende la acidificazione di una soluzione ammoniacale della monoammide ad una temperatura compresa tra i 40 ed i 45°C fino ad ottenere un pH attorno ai valori di 6,3-6,5, la prosecuzione della fase di acidificazione della miscela di reazione alla medesima temperatura fino all'ottenimento di un pH attorno ai valori di 3,8-4,2 ed infine la filtrazione del precipitato mantenendo la temperatura compresa tra i 40 ed i 45°C.

Operando attraverso la metodica migliorata, oggetto della presente invenzione, si ottiene un prodotto altamente puro (purezza non inferiore al 99%, adatto alle fasi successive di preparazione di gabapentina) con rese molto elevate (circa 95%) e soprattutto si rende superfluo il processo di cristallizzazione del prodotto stesso.

Appare chiaro al tecnico del ramo come sia ovvio, al fine di ottenere una purezza superiore del prodotto, purificare ad esempio per cristallizzazione la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, tuttavia questo dispendioso ulteriore passaggio nel processo non porta ad alcun vantaggio industriale.

Il processo oggetto della presente invenzione permette di ottenere la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico con un numero di passaggi sintetici minore e, di conseguenza, in un tempo ridotto e con costi ridotti.

Inoltre si limita notevolmente l'impiego di reagenti e solventi con ulteriori vantaggi sotto il profilo dello smaltimento dei reflui industriali.

Infatti, il miglioramento della preparazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella sintesi di gabapentina, oggetto della presente invenzione, permette di ottenere un prodotto che presenta caratteristiche analoghe, se non migliori, a quello ottenuto con le metodiche note, il processo è più efficiente con

un basso consumo di ammoniaca e senza la necessità di purificare il prodotto per cristallizzazione.

Dal confronto con la tecnica nota, nel particolare si fa riferimento alla domanda di brevetto internazionale WO 03/02517, già citata, si possono quindi evidenziare alcune differenze sostanziali:

- utilizzo di una quantità inferiore di NH<sub>3</sub> (rapporto molare NH<sub>3</sub>/anidride inferiore a 3 mentre la prior art sopra citata utilizza un rapporto molare compreso tra 5 e 10, preferibilmente uguale a 7);
- nessuna necessità di cristallizzare la monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, ottenendo un prodotto adatto ad essere utilizzato nelle fasi successive della preparazione di gabapentina. Di conseguenza, il processo prevede uno step industriale in meno rispetto alla prior art con tutti i vantaggi che ne derivano come ad esempio, tempi di realizzazione inferiori, ridotto impiego di solventi, minor impiego di mano d'opera, minore occupazione dei reattori, ecc.

Inoltre, la resa del processo è di molto superiore a quella riportata nelle esemplificazioni della suddetta domanda di brevetto a nome Bromine Compounds.

Una realizzazione pratica del processo oggetto della presente invenzione prevede la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride per reazione con anidride acetica in toluene. Dopo aver rimosso per distillazione la maggior parte dell'acido acetico formatosi e parte del toluene, l'intermedio sciolto in toluene viene aggiunto ad una soluzione acquosa di ammoniaca. Si elimina il toluene per separazione delle fasi e la monoammide viene isolata per

- 9 -

centrifugazione della soluzione acquosa acida. Si procede quindi alla trasformazione del prodotto ottenuto in gabapentina, ad esempio, attraverso il riarrangiamento di Hofmann a cui seguono una fase di purificazione mediante cromatografia su colonna attraverso resine a scambio ionico del sale di gabapentina ottenuto e la cristallizzazione da solventi organici.

Al fine di meglio illustrare l'invenzione viene ora fornito il seguente esempio.

#### Esempio 1

In un reattore vengono caricati 3246 kg (3748 l) di toluene ed in flusso di azoto ed in agitazione 1874 kg di acido 1,1-cicloesandiacetico.

Si ottiene una sospensione densa. La sospensione viene riscaldata a 80°C e vi si aggiungono in 2-3 ore 1146 kg (1064 l) di anidride acetica.

L'aggiunta è debolmente endotermica. Durante l'aggiunta si mantiene la temperatura interna a circa 80°C.

Con il procedere dell'aggiunta la miscela di reazione si fluidifica fino a dissoluzione completa.

Si lascia in agitazione per circa 30 min. a circa 80°C interni, quindi viene messo gradualmente sotto vuoto e si distilla mantenendo la temperatura interna minore di 80°C sino ad un volume residuo di circa 2600 l.

Si distillano circa 3800 kg di una miscela circa 25/75 p/p acido acetico/toluene che viene inviata all'inceneritore.

Il residuo di distillazione cristallizza ad una temperatura di circa 40-50°C, quindi viene mantenuto sciolto alla temperatura di 50-60°C.

Nel frattempo viene preparata in un secondo reattore una soluzione ammoniacale caricando 656 kg di acqua demineralizzata e vi si aggiungono 1500 kg (1670 l) di



- 10 -

ammoniaca soluzione circa 28%.

Mantenendo la temperatura interna a 10-25°C viene aggiunto il residuo di distillazione precedentemente ottenuto e mantenuto sciolto a 50-60°C (l'aggiunta è esotermica).

Si controlla il pH che deve rimanere superiore ad un valore di 8 durante ed al termine dell'aggiunta.

Si agita per circa 20 minuti a 20-30°C la soluzione bifasica ottenuta, quindi si lascia decantare per un'ora.

Si separa, a temperatura ambiente, la fase acquosa inferiore mentre la fase toluenica viene inviata all'inceneritore.

La fase acquosa viene messa gradualmente sotto vuoto per allontanare eventuali tracce di toluene ed ammoniaca.

Alla soluzione acquosa vengono aggiunti 3000 kg di acqua demineralizzata e la temperatura interna viene portata a 40-45°C.

Vengono quindi aggiunti, mantenendo la temperatura interna a 40-45°C, circa 1596 kg (1386 l) di acido cloridrico in soluzione.

Si lascia in agitazione sempre mantenendo la temperatura interna di 40-45°C sino a raggiungere il pH di 3,8-4,2. A fine aggiunta si agita per circa 20 minuti e si ricontrolla il pH.

Mantenendo la temperatura a 40-45°C si filtra e si lava ogni filtrazione con quattro lavaggi ciascuno da circa 255 kg di acqua demineralizzata.

Si ottengono circa 2000 kg di prodotto umido che viene inviato all'essiccamiento.

La resa del processo è maggiore del 95%.

Il titolo del prodotto di reazione valutato tramite metodo HPLC è maggiore del

- 11 -

99% (totale impurezze incognite inferiore allo 0,1%).

La monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico così ottenuta è trasformata in gabapentina attraverso metodi noti, ad esempio, per riarrangiamento di Hofmann, acidificazione, estrazione, purificazione di una soluzione acquosa di gabapentina cloridrato su una resina a scambio ionico cationica forte seguita da ricristallizzazione come descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 02/34709 a nome della stessa richiedente.

Rivendicazioni

- 1) Un processo di sintesi di gabapentina che comprende la preparazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico, la trasposizione di Hofmann della stessa monoammide, la purificazione di un sale di gabapentina e la cristallizzazione da solvente organico, caratterizzato dal fatto che la preparazione della monoammide dell'acido comprende:
  - a) la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico per reazione con NH<sub>3</sub> acquosa ad una temperatura inferiore ai 30°C utilizzando un rapporto molare NH<sub>3</sub>/anidride inferiore a 3;
  - b) la precipitazione del prodotto attraverso la acidificazione della miscela di reazione.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico avviene per reazione con NH<sub>3</sub> generalmente utilizzata in soluzione acquosa ad una concentrazione compresa tra 25 e 35%.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico avviene per reazione con ammoniaca in soluzione acquosa ad una concentrazione attorno al 28%.
- 4) Un processo secondo le rivendicazioni 1 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico concentrato o gassoso.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 4 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico acquoso ad una concentrazione attorno al 31%.
- 6) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il rapporto molare tra ammoniaca e anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è compreso tra 2,2 e 2,9.
- 7) Un processo secondo la rivendicazione 6 in cui il rapporto molare tra

ammoniaca e anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è compreso tra 2,5 e 2,7.

8) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è condotta ad una temperatura compresa tra i 10 ed i 25°C.

9) Un processo di precipitazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico che comprende la acidificazione di una soluzione ammoniacale della monoammide ad una temperatura compresa tra i 40 ed i 45°C fino ad ottenere un pH attorno ai valori di 6,3-6,5, la prosecuzione della fase di acidificazione della miscela di reazione alla medesima temperatura fino all'ottenimento di un pH attorno ai valori di 3,8-4,2 ed infine la filtrazione del precipitato mantenendo la temperatura compresa tra i 40 ed i 45°C.

10) Un processo secondo le rivendicazioni 9 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico concentrato o gassoso.

11) Un processo secondo la rivendicazione 10 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico acquoso ad una concentrazione attorno al 31%.

12) Un processo secondo la rivendicazione 1 che comprende anche trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride.

13) Un processo secondo la rivendicazione 12 in cui la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride è condotta per reazione con anidride acetica in presenza di un solvente organico.

14) Un processo secondo la rivendicazione 13 in cui il solvente organico è toluene.

15) Un processo per la preparazione della monoammide dell'acido 1,1-cicloesandiacetico che comprende:



a) la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico per reazione con NH<sub>3</sub> acquosa ad una temperatura inferiore ai 30°C utilizzando un rapporto molare NH<sub>3</sub>/anidride inferiore a 3;

b) la precipitazione del prodotto attraverso la acidificazione della miscela di reazione.

16) Un processo secondo la rivendicazione 15 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico avviene per reazione con NH<sub>3</sub> generalmente utilizzata in soluzione acquosa ad una concentrazione compresa tra 25 e 35%.

17) Un processo secondo la rivendicazione 16 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico avviene per reazione con ammoniaca in soluzione acquosa ad una concentrazione attorno al 28%.

18) Un processo secondo le rivendicazioni 15 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico concentrato o gassoso.

19) Un processo secondo la rivendicazione 18 in cui la fase di acidificazione si effettua con acido cloridrico acquoso ad una concentrazione attorno al 31%.

20) Un processo secondo la rivendicazione 15 in cui il rapporto molare tra ammoniaca e anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è compreso tra 2,2 e 2,9.

21) Un processo secondo la rivendicazione 20 in cui il rapporto molare tra ammoniaca e anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è compreso tra 2,5 e 2,7.

22) Un processo secondo la rivendicazione 15 in cui la amminazione dell'anidride dell'acido 1,1-cicloesandiacetico è condotta ad una temperatura compresa tra i 10 ed i 25°C.

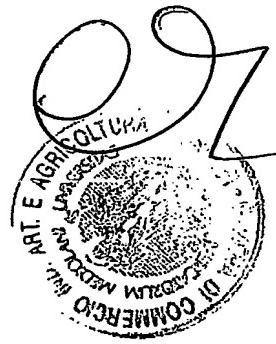
23) Un processo secondo la rivendicazione 15 che comprende anche la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride.

Dott. Stefano Panossian

- 15 -

- 24) Un processo secondo la rivendicazione 23 in cui la trasformazione dell'acido 1,1-cicloesandiacetico nella corrispondente anidride è condotta per reazione con anidride acetica in presenza di un solvente organico.
- 25) Un processo secondo la rivendicazione 24 in cui il solvente organico è toluene.

Stefano Panossian  
N. iscriz. Albo 232 BM



# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/EP04/052894

International filing date: 09 November 2004 (09.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2003A002165  
Filing date: 11 November 2003 (11.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 02 March 2005 (02.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse